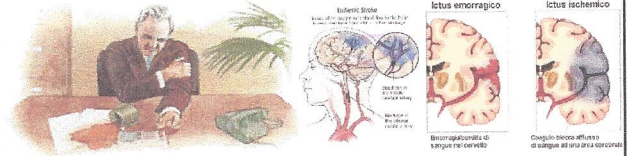
Malattie Cerebrovascolari:

Fattori di rischio, Eziologia, Patogenesi, Sindromi Cliniche, Quadri radiologici Terapia

Uomo di 62 anni con improvvisa debolezza degli arti di sinistra e parola impacciata

Anamnesi: ipertensione arteriosa non in trattamento, fumo

Al PS dopo 75 minuti: PA 180/100, polso regolare 76 bpm, non vomito né cefalea

EN disartria, emianopsia omonima sinistra, emiparesi sinistra, estinzione tattile all' emisoma sinistro

Stroke: sindrome neurologica acuta da malattia cerebrovascolare (MCV)

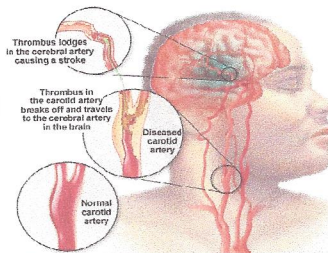
MCV: alterazioni cerebrali secondarie a processo patologico dei vasi

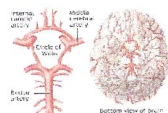
Processo patologico: occlusione da embolo o trombo, rottura del vaso, dissecazione, aumentata permeabilità, aumentata viscosità

* Disordine primario: aterosclerosi, arteriolosclerosi, arterite, aneurisma, malformazione

Lesioni vascolari: 1) ischemia
2) emorragia

MALATTIE CEREBROVASCOLARI:
Stroke su base Aterotrombotica

- Insufficienza emodinamica transitoria nei rami distali ipoperfusi dell'arteria colpita (formazione locale del trombo con conseguenze emodinamiche distali)
- Embolizzazione distale di frammenti di trombo (meccanismo artero-arterioso)

MALATTIE CEREBROVASCOLARI:
Fisiologia del circolo cerebrale

Il flusso ematico **cerebrale** è di 750-1000 ml/min (10-15 % della gittata cardiaca) ed è sostenuto prevalentemente attraverso il circolo anteriore carotideo

FEC= (PA-PIC)/Resistenza vasi cerebrali (influenzata da viscosità e da meccanismi di autoregolazione)

Autoregolazione meccanica: vasodilatazione o vasocostrizione dei vasi cerebrali in risposta a diminuzione o aumento della pressione arteriosa (flusso costante per valori pressori tra 50 e 160 mmHg di pressione media sistemica)

Autoregolazione metabolica: vasodilatazione e > FEC in risposta ad > CO_2 e metaboliti acidi

Frequenza dei vari tipi di stroke in differenti popolazioni

UND=undefined; SAH=subarachnoid haemorrhage; PICH=primary intracerebral haemorrhage; IS=ischaemic stroke.

MALATTIE CEREBROVASCOLARI: Fattori di rischio

I fattori di rischio modificabili ben documentati sono:
- ipertensione arteriosa;
- alcune cardiopatie (in particolare, fibrillazione atriale);
- diabete mellito;
- iperomocisteinemia;
- ipertrofia ventricolare sinistra;
- stenosi carotidea;
- fumo di sigaretta.

L' ipercolesterolemia è da considerare il più importante fattore di rischio modificabile per la malattia coronarica, mentre l' associazione con l' ictus resta non del tutto definita.

L' età è il maggiore fattore di rischio per l' ictus. L' incidenza di ictus aumenta con l' età e, a partire dai 55 anni, raddoppia per ogni decade. La maggior parte degli ictus si verifica dopo i 65 anni.

MALATTIE CEREBROVASCOLARI: Forme Cliniche

➢ L' ictus è, secondo la definizione dell' OMS, una sindrome caratterizzata dall' esordio improvviso di deficit neurologici focali o diffusi, di durata superiore a 24 ore, o con esito letale, dovuta a cause circolatorie
Evoluzione: deficit ingravescente o progressivamente remittente, che si conclude dopo un periodo variabile da ore a settimane, con una stabilizzazione neurologica caratterizzata da segni e sintomi persistenti di diversa entità (ictus stabilizzato).

➢ Il deficit neurologico focale su base ischemica può talora regredire completamente in un periodo superiore alle 24 ore (fino a tre settimane). Questi quadri clinici vengono definiti RIND (Reversible Ischemic Neurological Deficit).

➢ Nel caso i sintomi regrediscano completamente entro un termine arbitrario di 24 ore, si parla di TIA (attacco ischemico transitorio).

MALATTIE CEREBROVASCOLARI
Caratteristiche temporali e topografiche dei sintomi nell' insulto cerebrovascolare

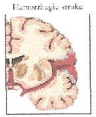
Ora di esordio dei sintomi
Se i sintomi si sono manifestati al risveglio deve essere considerato il tempo trascorso da quando il paziente o i familiari riferiscono completo benessere

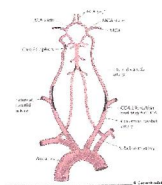
Ictus ischemico: **deficit neurologico focale + evidenza di lesione ischemica o TC normale**

Ictus ischemico con infarcimento emorragico: **deficit neurologico focale + evidenza TC di lesione ischemica con componente emorragica nel suo contesto**

Ictus emorragico: **deficit neurologico focale + evidenza TC di lesione puramente emorragica**

MALATTIE CEREBROVASCOLARI: Tipi di Ictus

- Ictus ischemico:
  - Infarto bianco
  - Infarto rosso
- Ictus emorragico:
  - Emorragia intraparenchimale:
  - A sede tipica
  - A sede atipica
  - Emorragia subaracnoidea

MALATTIE CEREBROVASCOLARI: Cause

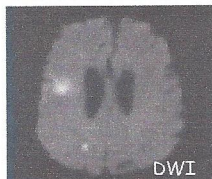
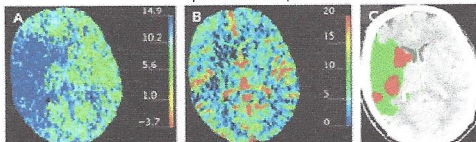
- Trombosi:
  - Grandi arterie extra e intracraniche
  - Piccole arterie (perforanti e penetranti)
- Embolia:
  - Di origine cardiaca
  - Di origine arteriosa
  - Di origine dall'arco dell'aorta
- Ipoperfusione sistemica-emodinamico

MALATTIE CEREBROVASCOLARI: Meccanismo

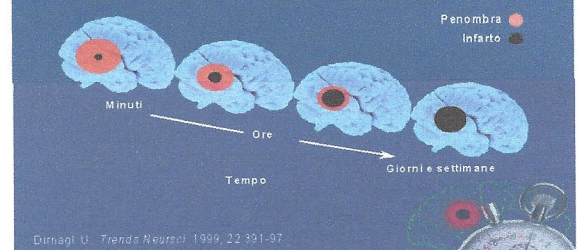
Una volta raggiunta la sede definitiva dell'occlusione il materiale embolico rimane instabile dal punto di vista meccanico e può andare incontro a:

- Frammentazione
- Dissoluzione spontanea (sistema fibrinolitico)
- RICANALIZZAZIONE PARZIALE O COMPLETA

Durante i primi minuti-ore il deficit clinico non riflette un danno irreversibile. Il flusso ematico residuo e la durata dell'ischemia determinano l'evoluzione verso l'infarto se non viene ripristinata la riperfusione

A B C

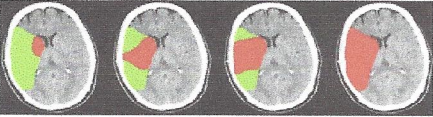
DWI

- Deplezione di ATP
- Aumento di K+ extracellulare
- Incremento di Ca++ intracellulare
- Eccitotossicità da glutamato
- Acidosi cellulare
- Edema cellulare

TIME IS BRAIN

PROBLEMA CLINICO

Stroke: seconda causa (dopo la cardiopatia ischemica) di disabilità e mortalità
80% stroke causati da ischemia focale
20% da emorragia

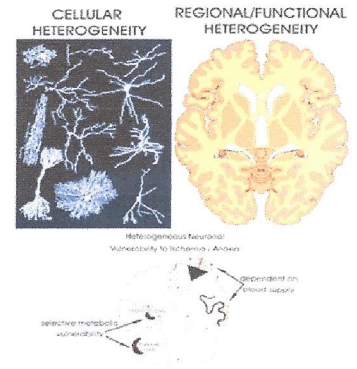
Ischemia cerebrale scatena una catena di eventi: deplezione di energia, rilascio extracellulare di molecole tossiche, infiammazione e morte cellulare

Dopo occlusione arteriosa, è presente inizialmente un core centrale con perfusione molto bassa, circondato da un' area malfunzionante (a causa di alterazioni ioniche e metaboliche focali) ma strutturalmente integra (penumbra ischemica)

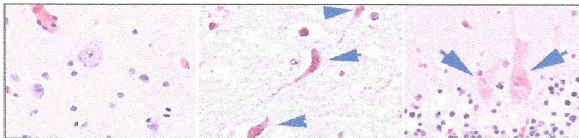
Durante i primi minuti-ore il deficit clinico non riflette un danno irreversibile
Il flusso ematico residuo e la durata dell' ischemia determinano l' evoluzione verso l' infarto se non viene ripristinata la riperfusione

SELETTIVA VULNERABILITA' ALL'IPOSSIA NEL SNC

1. CELLULARE
   neuroni sono colpiti più precocemente degli altri tipi cellulari del SNC
2. REGIONALE
   alcune aree del SNC sono più vulnerabili all'insulto ipossico
3. ZONE DI CONFINE
   Secondarie alla distribuzione dei territori di irrorazione arteriosa

CELLULAR HETEROGENEITY

REGIONAL/FUNCTIONAL HETEROGENEITY

1. ALTERAZIONI IPOSSICHE CELLULARI DEL SNC

I neuroni sono particolarmente vulnerabili al danno ipossico che si esplica con:

- Microvacuolizzazione (visibile solo a livello ultrastrutturale) dovuta alla dilatazione del reticolo endoplasmatico e dei mitocondri
- Raggrinzimento del corpo cellulare ed acidofilia citoplasmatica
- Condensazione della cromatina nucleare e picnosi
- Scomparsa della cromatina ed acidofilia nucleare

Valutazione iniziale del Paziente in urgenza

In pazienti con caratteristiche atipiche (es. inizio graduale, alterata coscienza) la DD comprende emicrania, ipoglicemia, ematomi sottodurali, tumori cerebrali, disturbi psichiatrici

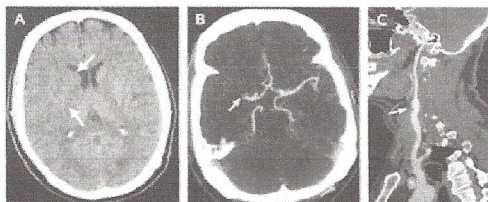
Aterosclerosi (con tromboembolia o occlusione locale) e cardioembolia sono le cause più frequenti di ischemia cerebrale

Diagnosi alternative: - Ptosi e miosi controlaterali al deficit possono suggerire dissecazione carotidea
- *Febbre* e murmure cardiaco: endocardite infettiva
- Cefalea e >VES: arterite a cellule giganti

Quantificazione del deficit, polso, ECG e monitoraggio cardiaco, PA

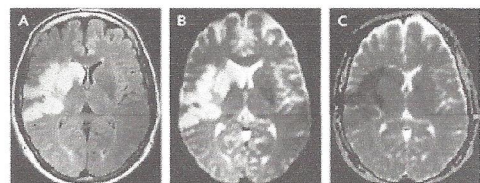
Test di laboratorio: glicemia, emocromo completo, PT, aPTT

Eventuale ecocardio

IMAGING 100 min dopo l' inizio dei sintomi

(A) Alterazione di densità con mancata differenziazione della grigia dalla bianca a livello dei gangli della base

(B) AngioTAC che dimostra occlusione del primo segmento della ACM

(C) Lesioni aterosclerotiche alla biforcazione carotidea

MRI

MALATTIE CEREBROVASCOLARI:
Trattamento dell' ictus ischemico

Trattamento medico specifico
- Terapia trombolitica
- Terapia antitrombotica

Trattamento generale:
- Funzione respiratoria
- Funzione cardiaca
- Pressione arteriosa
- Glicemia
- Temperatura corporea

Prevenzione e trattamento delle complicanze
- Ab ingestiis
- Infezioni urinarie
- Embolia polmonare
- Ulcere da decubito
- Crisi epilettiche
- Agitazione
- Ipertensione endocranica

Trombolisi sistemica

Efficacia del trattamento con rt-PA (alteplase) e.v. iniziato entro le 3 ore dopo l' esordio (0.9 mg per kg con il 10% della dose in bolo ed il resto in 1 ora con dose totale massima di 90 mg)

Il 31-50% presenta outcome neurologico o funzionale favorevole a 3 mesi rispetto al 20-38% dei pazienti trattati con placebo (mortalità simile nei 2 gruppi)

Emorragia intracranica sintomatica nel 6.4% dei trattati con rt-PA (0.6% controlli); mortalità simile nei due gruppi

Trattamento entro le 6 ore: assenza di benefici

MALATTIE CEREBROVASCOLARI:
Controindicazioni al trattamento trombolitico

04.3 Controindicazioni - [Vedi Indice]

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
Actilyse è controindicato nei pazienti ad alto rischio di emorragia, ad esempio nei casi di:
significativo disturbo di sanguinamento in atto o negli ultimi 6 mesi;
diatesi emorragica nota; pazienti in trattamento con anticoagulanti orali, ad esempio warfarin sodico; sanguinamento recente o in atto, grave o pericoloso; storia di emorragia intracranica nota o sospetta;
emorragia subaracnoidea sospetta o condizioni cliniche successive ad emorragia subaracnoidea da aneurisma; qualsiasi storia di danni al sistema nervoso centrale (come neoplasia, aneurisma, intervento chirurgico cerebrale o spinale); recente (meno di 10 giorni) massaggio cardiaco esterno in seguito a trauma, parto, puntura recente di un vaso sanguigno non comprimibile (ad esempio vena succlavia o giugulare);
ipertensione arteriosa grave non controllata; endocardite batterica, pericardite;
pancreatite acuta;
malattia ulcerosa del tratto gastroenterico documentata negli ultimi 3 mesi, varici esofagee, aneurisma arterioso, malformazioni venose o arteriose;
neoplasia con aumentato rischio di emorragie; grave epatopatia, compresa insufficienza epatica, cirrosi, ipertensione portale (varici esofagee) ed epatite attiva;
intervento chirurgico maggiore o trauma grave negli ultimi 3 mesi.

Terapia trombolitica 4

Ulteriori controindicazioni nell'ictus ischemico acuto:

insorgenza dei sintomi di attacco ischemico da più di 3 ore prima dell'inizio dell'infusione o quando il tempo di insorgenza della sintomatologia non è noto;
rapido miglioramento di deficit minore o sintomi neurologici prima dell'inizio dell'infusione;
ictus di grave entità sulla base di valutazioni cliniche e /o di adeguate tecniche di imaging;
convulsioni all'insorgenza dell'ictus;
evidenza di emorragia intracranica (ICH) all'esame TAC;
sintomi indicativi di emorragia subaracnoidea, nonostante l'immagine alla TAC risulti negativa;
somministrazione di eparina entro le precedenti 48 ore ed un tempo di tromboplastina eccedente il normale limite superiore per il laboratorio;
pazienti con qualsiasi storia di ictus e diabete concomitante;
ictus negli ultimi 3 mesi;
conta piastrinica inferiore a 100.000/mm3;
pressione sistolica > 185 o PA diastolica > 110 mm Hg, o terapia aggressiva (per via endovenosa) necessaria per riportare la PA entro questi limiti;
glicemia <50 o >400 mg/dl.

Utilizzo nei bambini, adolescenti e nei pazienti anziani:
Actilyse non è indicato nel trattamento dell'ictus acuto nei pazienti pediatrici di età inferiore a 18 anni o nei pazienti adulti di età maggiore a 80 anni.

Terapia endovascolare

Raccomandazione Grado D (SPREAD 2012)

Nei centri con provata esperienza di neuroradiologia interventistica sono indicate le **tecniche endovascolari (disostruzione meccanica, tromboaspirazioni, recupero del trombo, trombolisi IA con rt-PA**) in caso di:

- controindicazione alla trombolisi EV;
- inefficacia della trombolisi EV;
- quadro clinico predittivo di elevato rischio di morte o grave esito funzionale in seguito a occlusione dei tronchi arteriosi maggiori (ACI intracranica o tronco principale dell'ACM entro 6 ore dall'esordio, BA anche oltre 6 ore).

Aspirina

L' aspirina (160 o 300 mg/die) entro 48 ore dall'esordio dello stroke e continuata per 2 settimane porta a ridotto rischio di morte o disabilità grave a 6 mesi (riduce il rischio di stroke ricorrente)
Usata anche per la prevenzione secondaria

Dipiridamolo o clopidogrel

Non testati nello stroke acuto

Terapia anticoagulante (TAO)

Meta-analisi di 6 RCTs non ha dimostrato efficacia di TAO nello stroke acuto (eparina, eparine a basso peso molecolare, eparinoidi, anticoagulanti orali)

Ictus Cerebri

- Sede di Lesione (Diagnosi Clinica)

Principali Quadri Clinici Lesionali
da Insufficienza
del circolo Anteriore

INFARTI NELLE ZONE DI CONFINE TRA ARTERIA CEREBRALE ANTERIORE E ARTERIA CEREBRALE MEDIA

Sindromi dell' arteria carotide

Amaurosis fugax: esordio improvviso di nebbia, nuvola, schiuma, tenda, appannamento

Nel 15-20% tenda che si muove dall' alto verso il basso

Meno frequentemente perdita di visione concentrica

Durata del disturbo visivo da 1 a 5 minuti

Quindi ripresa della visione ad eccezione dei casi con infarto retinico

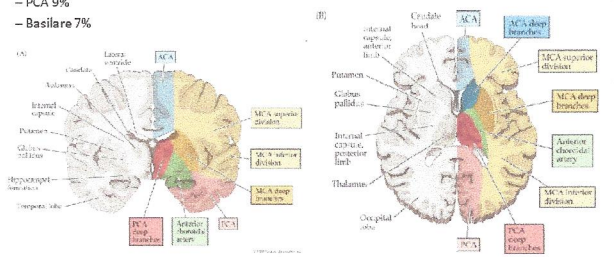
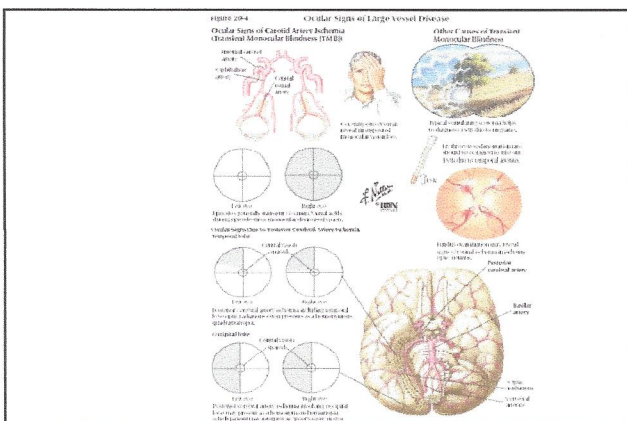
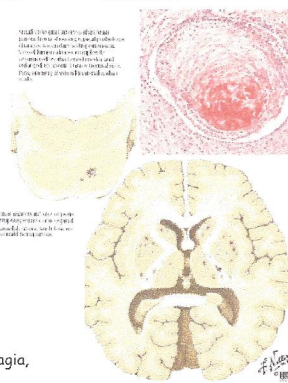
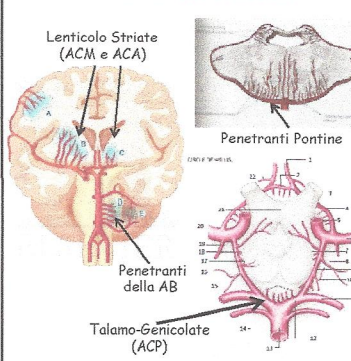
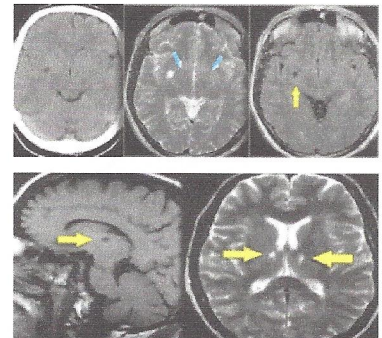
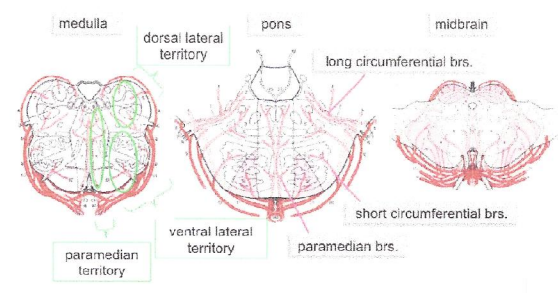



Fig. 51A.1 Noncontrasted axial computed tomographic scan of a 63-year-old man with left-sided weakness and abulia demonstrates a right anterior cerebral artery (ACA) territory infarction. More superior images showed the entire ACA distribution was infarcted.

SINDROME LACUNARE E STRUTTURA ANATOMICA COLPITA	ARTERIE INTERESSATE
Sindrome sensitiva pura	
Talamo	A. Perforanti talamiche
Emiparesi motoria pura	
Base del Ponte	A. Penetranti pontine (branche A. Basilare)
Braccio post. Capsula Interna	A. Lenticolostriate (branche MCA)
Peduncolo Cerebrale	A. Penetranti della Basilare o della PCA
Sindrome Disartria-Mano goffa	
Braccio post. o ginocchio Capsula Interna	A. Lenticolostriate (branche MCA)
Base del Ponte	A. Penetranti pontine (branche A. Basilare)
Emiparesi atassica	
Braccio post. Capsula Interna	A. Lenticolostriate (branche MCA)
Base del Ponte controlaterale	A. Penetranti pontine (branche A. Basilare)
Talamo controlaterale	A. Penetranti talamiche
Sindrome sensorimotoria	
Braccio post. Capsula Interna e Talamo	A. Lenticolostriate (branche MCA)

Principali Quadri Clinici Lesionali da Insufficienza del Circolo Posteriore

MALATTIE CEREBROVASCOLARI: Circolo posteriore: Principali segni clinici

- Cerebrale posteriore
  - sindrome talamica
  - emianopsia
  - emiballismo
- Basilare
  - Disturbo di coscienza della vigilanza
  - cecità corticale
  - disturbi dell'oculomozione
  - Deficit dei n.cranici deficit motorio e/o sensitivo controlaterale (Sindromi Alterne)
- A.Vertebrale (Sindrome di Wallenberg)
- A. Cerebellare

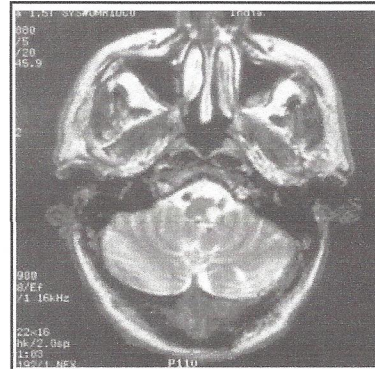
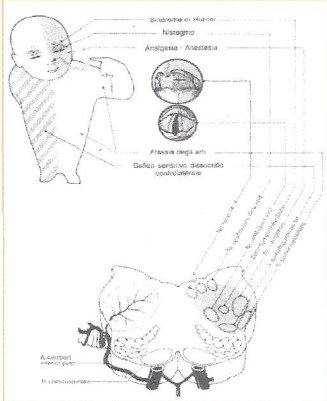
Frequenza dei Sintomi all' esordio e segni clinici

Symptoms Associated With Vertebrobasilar Insufficiency

Symptom	Percentage
Visual dysfunction	69
Drop attacks	33
Unsteadiness, incoordination	21
Extremity weakness	21
Confusion	17
Headache	14
Hearing loss	14
Loss of consciousness	10
Extremity numbness	10
Dysarthria	10
Tinnitus	10
Perioral numbness	5

Table 2. Signs and Symptoms of Basilar-Artery Occlusion.

Corticospinal
Limb weakness (often bilateral)
Limb hyperreflexia
Extensor plantar response
Corticobulbar
Facial weakness
Dysarthria
Dysphagia
Increased gag reflex
Oculomotor
Diplopia
Gaze palsies
Nystagmus
Internuclear ophthalmoplegia
Reticular activating system
Reduced consciousness

Infarto della PICA o
Sindrome di Wallenberg
Sindrome di Horner
Nistagmo
Analgesia - Anestesia
Atassia degli arti
Deficit sensitivo dissociato controlaterale

Ischemia bulbare e cerebellare nel territorio della PICA in paziente con esordio improvviso di vomito, vertigine, disequilibrio
Fig. 51A.3 A 74-year-old man had sudden onset of vertigo, vomiting and gait unsteadiness. T2-weighted axial magnetic resonance imaging of the brain demonstrates an infarct in the posterolateral side of the medulla and a small cerebellar infarct in the distribution of the left posterior inferior cerebellar artery. There is poor flow void seen in the left vertebral artery.
Copyright © 2012, 2008, 2004, 2000, 1996, 1991 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

Segni e Sintomi dell' Infarto dell' AICA
Contralateral peripheral nystagmus (ischemia of the labyrinth or vestibular nerve)
or
Gaze evoked nystagmus (ischemia to the flocculus)
• Ipsilateral facial weakness
• Ipsilateral pain and temperature (face)
• Contralateral pain and temperature (body)
• Dysarthria
• Ipsilateral Horner's syndrome
• Ipsilateral Deafness
AICA
SUA
PA

Sindromi Alterne

Sindromi Alterne

Caso clinico
Uomo di 76 anni con ipercolesterolemia e infarto del miocardio 3 anni prima
Esordio acuto con vertigine, vomito e disturbi della marcia 2 giorni prima
All' ingresso disartria, deficit di coordinazione all' arto superiore destro
TAC cranio: pregressa ischemia cerebellare
RMN: area ischemica recente nel territorio dell' arteria cerebellare superiore, occlusione della vertebrale sinistra e presenza di embolo alla porzione media della basilare
Trattato con eparina e successivamente con anticoagulanti orali, a distanza di 2 mesi scomparsa dell' embolo e miglioramento del quadro clinico
Extracranial Occlusive Disease of Vertebral and Subclavian Arteries

Il trattamento chirurgico dell' emorragia cerebrale

Indicato in :

- **Emorragie cerebellari di diametro >3 cm con quadro di deterioramento neurologico o con segni di compressione del tronco e idrocefalo secondario a ostruzione ventricolare;**

- **Emorragie lobari di medie (≥30 e <50 cm3) o grandi (≥50 cm3) dimensioni, in rapido deterioramento per compressione delle strutture vitali intracraniche o erniazione;**

- **Emorragie intracerebrali associate ad aneurismi o a malformazioni artero-venose, nel caso in cui la lesione strutturale associata sia accessibile chirurgicamente**

MALATTIE CEREBROVASCOLARI: Emorragia Subaracnoidea

Da rottura di aneurisma intracranico o MAV

Cefalea esplosiva, "Thunderclap headache" **(cefalea a rombo di tuono)** generalizzata, accompagnata da dolore al collo, accentuata dai movimenti, con associate foto- e fonofobia

Perdita di coscienza in alcuni casi

In molti casi paziente sveglio, vomito

Idrocefalo: possibile complicanza con peggioramento della cefalea

Diagnosi: TAC evidenzia sangue nelle cisterne subaracnoidee
Angiografia cerebrale

Terapia: codeina, sedazione con barbiturici

La cefalea persiste per 7-10 giorni, raramente per mesi o anni